

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické a jaderné chemie



Marek Martínek

DIPLOMOVÁ PRÁCE

CROSS-COUPLINGOVÉ REAKCE ORGANOSIRNÝCH LÁTEK

Cross-coupling reactions of organosulfur compounds

Školitel: Ing. Jiří Šrogl, Ph.D.

Praha 2012

Tato diplomová práce byla vypracována na Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, v.v.i. v období říjen 2010 – květen 2012.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 21. května 2012

Marek Martínek

Rád bych na tomto místě poděkoval školiteli Ing. Jiřímu Šroglovi, Ph.D. za vedení mé diplomové práce, Ing. Svatavě Voltrové, CSc. za velmi cenné rady a všem kolegům z laboratoře za příjemný pracovní kolektiv. Děkuji všem členům rodiny za mou podporu po celou dobu studia.

Souhrn

Cross-couplingové reakce jsou jedny z nejpoužívanějších metod pro tvorbu vazby C-C. Tématem této diplomové práce je studium cross-couplingové reakce organosirných sloučenin s boronovými kyselinami katalyzované přechodnými kovy.

V první části práce byly připraveny nové heterocyklické látky sloužící jako výchozí substráty pro zkoumanou cross-couplingovou reakci. Ve druhé části práce byla studována vlastní cross-couplingová reakce navazující na Liebeskind-Šrogl coupling. Byla sledována závislost průběhu reakce na reakčních podmínkách, použitých katalyzátorech a struktuře výchozích látek.

Summary

Cross-coupling reactions are one of the most utilized and investigated methods for carbon-carbon bond formation. In this diploma thesis the transition metal catalyzed cross-coupling protocol of organosulfur compounds and boronic acids has been studied.

The first part of the thesis is aimed at developing a synthesis of a new heterocyclic compounds, which have been used in the cross-coupling reaction. The second part describes the study of the Liebeskind-Šrogl coupling-inspired reaction itself. Various reaction conditions, catalysts and the influence of the structure of starting materials have been examined.

Obsah

1 Úvod	8
1.1 Cross-couplingové reakce	8
1.2 Interakce sirných látek a přechodných kovů	12
1.3 Cross-couplingové reakce organosirných látek	13
1.3.1 Cross-couplingové reakce organosirných látek vedoucí k C-S vazbě	14
1.3.2 Cross-couplingové reakce organosirných látek vedoucí k C-C vazbě	15
2 Cíl práce	18
3 Výsledky a diskuze	19
3.1 Syntéza heterocyklických látek	19
3.1.1 Příprava chloridu kyseliny	20
3.1.2 Příprava amidu kyseliny	21
3.1.3 Substituce heterocyklickým fragmentem	21
3.1.4 Redukce nitroskupiny	22
3.1.5 Acylace	24
3.2 Studium cross-couplingové reakce organosirných látek	25
3.2.1 Reakce nitroderivátů 4	26
3.2.2 Reakce amidoderivátů 6	26
3.2.3 Mechanismus cross-couplingové reakce	30
3.2.4 Kontrolní experiment	32
4 Závěr	33
5 Experimentální část	35
5.1 Použité přístroje a techniky	35
5.2 Syntéza výchozích heterocyklických látek	35
5.3 Cross-couplingové reakce	43
6 Seznam použité literatury	44
7 Seznam symbolů a zkratk	46

Teoretická část

1 Úvod

1.1 Cross-couplingové reakce

Primárním cílem organické chemie je syntéza látek. Vedle transformace funkčních skupin je jedním z nejčastěji využívaných postupů také tvorba nových vazeb, při které dochází ke spojování menších strukturních celků ve větší. Historicky nejstaršími reakcemi praktikovanými syntetickými chemiky byly reakce využívající vlastnosti stávajících heteroatomů a polarizovaných vazeb v molekule. Tyto postupy těžící z velkého rozdílu elektronové hustoty však mnohdy vyžadují přítomnost dalších vysoce reaktivních činidel, drsné reakční podmínky (extrémy v tlaku, teplotě, pH) nebo velké stechiometrické přebytky jednoho z reaktantů. Citlivost na malé odchylky od optimálních podmínek poté vede například k tvorbě nežádoucích produktů, reakce nejsou regio- ani stereoselektivní a nemusí tolerovat labilní funkční skupiny.

Organická chemie dlouho neznala jiné postupy než výše uvedené „vysoce reaktivní“, a proto zejména tvorba vazeb uhlík-uhlík, kde jsou rozdíly v elektronové hustotě minimální, byla pro vědce jednou z největších výzev. Zlom přišel až přibližně v polovině 20. století, kdy byly vyvinuty tzv. cross-couplingové reakce.¹ Tento obecný pojem zahrnuje reakce, při kterých dochází ke vzniku nové vazby a tím spojení dvou uhlíkatých fragmentů, obvykle již dříve funkcionalizovaných, za pomoci sloučeniny přechodného kovu.

Cross-couplingové reakce obvykle tolerují mnoho funkčních skupin a volbou podmínek, které mohou být mírnější oproti jiným reakcím, lze dosáhnout výborné regio- nebo stereoselektivity.²⁻⁴ Díky tomu našly cross-couplingové reakce široké uplatnění v totální syntéze přírodních látek, v biochemii, materiálové chemii i v průmyslu.⁵⁻⁸

Mezi nejčastěji používané katalyzátory na bázi přechodných kovů jsou sloučeniny obsahující palladium, nikl a měď.⁹⁻¹¹ Přechodné kovy byly zpočátku používány ve formě anorganických solí, později jako komplexy s organickými ligandy. Zvláštností cross-couplingových procesů je skutečnost, že se neřídí dříve známými reakčními mechanismy, ale těžší z interakcí tranzitních kovů s orbitaly ligandů a dalších reakčních partnerů.

Obecně lze říci, že tzv. klasické cross-couplingové reakce probíhají tříkrokovým mechanismem. V prvním kroku se oxidativně aduje komplex přechodného kovu do vazby uhlík-heteroatom za současného formálního zvýšení oxidačního stavu centrálního kovu. Tato *in situ* formovaná organokovová částice poté podléhá transmetalaci reakci s elektrofilem.

V posledním kroku dochází k reduktivní eliminaci za vzniku produktu a odstoupení kovového komplexu, ve kterém se formálně sníží oxidační stav kovu, což umožní návrat komplexu do katalytického cyklu (Schéma 1).

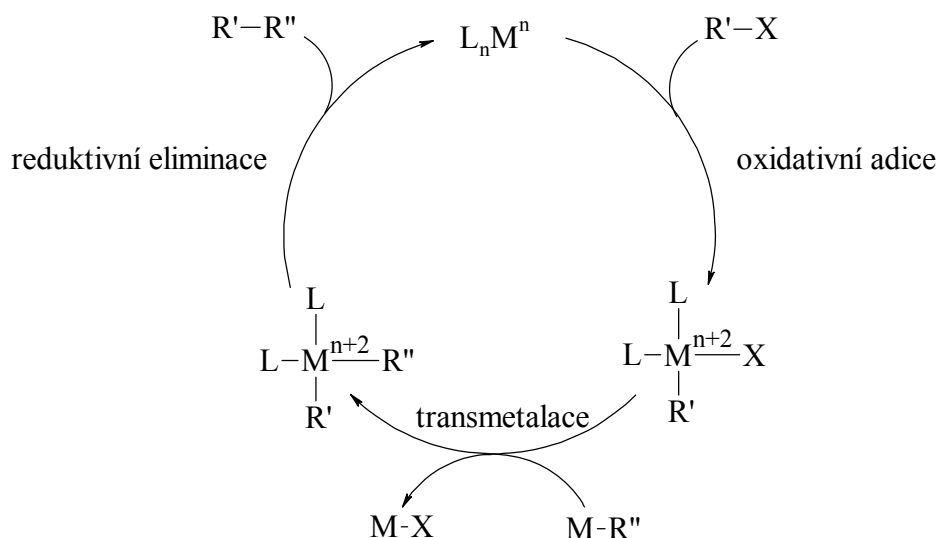


Schéma 1

Za nejstarší cross-coupling protokol je považována Cadiot-Chodkiewicz reakce, ve které dochází k tvorbě nových vazeb za pomoci katalýzy sloučeninami obsahujícími přechodný kov.¹² Metoda ovšem není klasickou cross-couplingovou reakcí, protože se neřídí výše uvedeným mechanismem a klíčovým je substituční, nikoliv transmetalací, krok. Tato syntéza asymetricky disubstituovaných diacetylenů z terminálních alkynů a haloalkynů katalyzována solemi jednomocné mědi v přítomnosti bazického aminu byla publikována již v 50. letech 20. století a až později byla pojmenována po svých objevitelích jako Cadiot-Chodkiewicz coupling (Schéma 2).

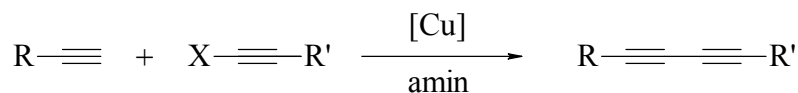


Schéma 2

Asi největší rozmach zažily cross-couplingové reakce v 70. letech, kdy byly objeveny metody dnes nejčastěji používané syntetickými chemiky. Z mechanistického hlediska je

výjimkou mezi klasickými cross-couplingy také Heckova reakce.¹³ Reakce probíhá za katalýzy organopalladnatými sloučeninami a reagují spolu halidy s alkeny, za vzniku substituovaných alkenů (Schéma 3). Heckova reakce vyžaduje přítomnost báze, která v tomto případě slouží k neutralizaci komplexu palladia v posledním kroku mechanismu.

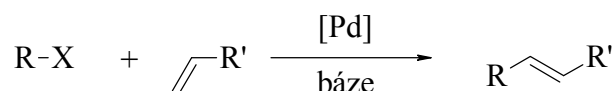


Schéma 3

Mezi první klasické cross-coupling protokoly, probíhající typickým tříkrokovým mechanismem, se řadí Kumada-Tamao coupling (1972).¹⁴ Tato reakce alkyl, aryl a vinylhalogenidů s Grignardovými činidly je obvykle katalyzována komplexy palladia nebo niklu (Schéma 4).

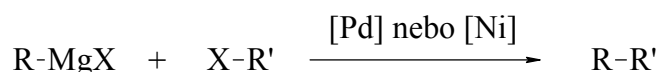


Schéma 4

Pro přípravu asymetricky disubstituovaných acetylenů byla vyvinuta Sonogashirova reakce (1975) (Schéma 5).¹⁵ Pro průběh reakce je nutná kokatalýza pomocí solí jednomocné mědi, které vytváří z příslušného terminálního acetyleny acetylidy měďný a ten následně podléhá transmetalaci reakci s palladiovým katalyzátorem. Původní reakce je neobvyklá tím, že obsahuje dva katalytické cykly současně. Použití měďných solí však může v některých případech zapříčínovat vznik dimeru acetyleny jako nežádoucího produktu. Tuto nevýhodu lze řešit protokolem nevyužívajícím měďný kokatalyzátor. Detailní mechanismus tohoto protokolu ale stále není znám.¹⁶

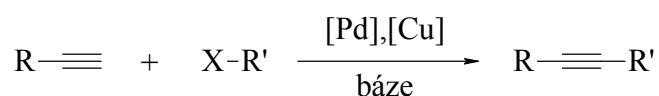


Schéma 5

V roce 1977 publikoval Negishi reakci kombinující organozinečnaté látky s halidy za přítomnosti katalyzátorů na bázi palladia či niklu (Schéma 6).¹⁷ Negishiho reakce je zjednodušeně řečeno analogií Kumada couplingu, kde se namísto zinku vyskytuje hořčík. Použití zinečnatých derivátů však přináší mnohé výhody oproti silným hořečnatým nukleofilům, které nejsou chemoselektivní a netolerují citlivé funkční skupiny.

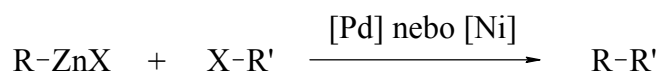


Schéma 6

Stilleho coupling publikovaný roku 1978 popisuje reakci organocínitých sloučenin s halidy katalyzovanou komplexy palladia (Schéma 7).¹⁸ Nevýhodou tohoto protokolu je obtížná separace produktu od toxických organocínitých látek.

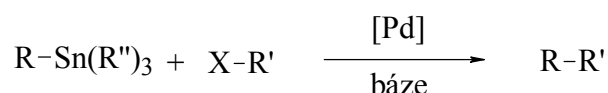


Schéma 7

V roce 1979 publikovali Suzuki a Miyaura dnes asi nejznámější a nejpoužívanější cross-couplingovou reakci halidů s boronovými kyselinami katalyzovanou komplexy palladia v bazickém prostředí (Schéma 8).¹⁹

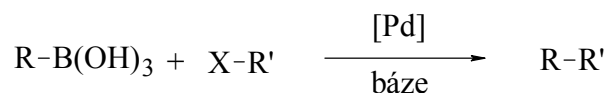


Schéma 8

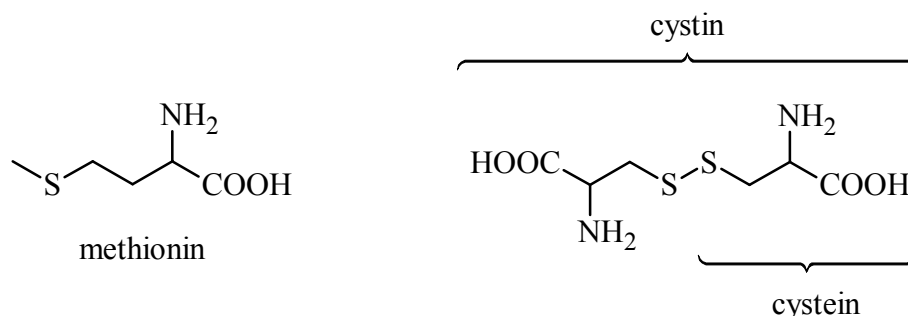
Reakce se dočkala mnoha obměn jak na straně výchozích látek tak na straně reakčních podmínek.* Bylo například dokázáno, že namísto halidů lze použít trifláty či tosyláty a oba uhlíkové fragmenty mohou mít sp^3 hybridizaci.²⁰ Dnes je již možné provádět Suzuki coupling

ve vodném prostředí a nebo reakci řídit stereoselektivně k enantiomerně čistému produktu.^{21,22}

Díky intenzivnímu zkoumání a objasnění mechanismů mnoha cross-couplingových reakcí byl umožněn rychlý rozvoj nových metodik vedoucích ke zcela novým látkám, které nebylo možné v dřívějších dobách připravit právě z limitace dané neznalostí jiných postupů k tvorbě C-C vazeb. O skutečném přínosu a významnosti objevu cross-couplingových reakcí svědčí udělení Nobelovy ceny za chemii pro rok 2010 největším průkopníkům v této oblasti syntézy (Suzuki, Negishi, Heck).

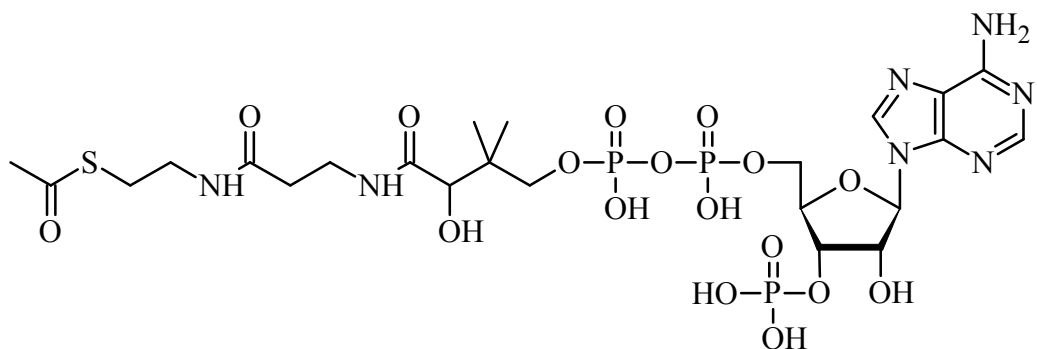
1.2 Interakce sirných látek a přechodných kovů

Pomineme-li výskyt v řadě anorganických solí, je síra jako makrobiogenní prvek přítomna v tělech živých organismů stabilně vázaná kovalentní vazbou k atomům uhlíku.²³ Síra je součástí dvou esenciálních aminokyselin methioninu a cysteinu (Obrázek 1). Dimerní molekula cysteinu zvaná cystin je díky pevné disulfidické vazbě zodpovědná za stabilizaci prostorové struktury bílkovin, do kterých bývá často zakomponována.



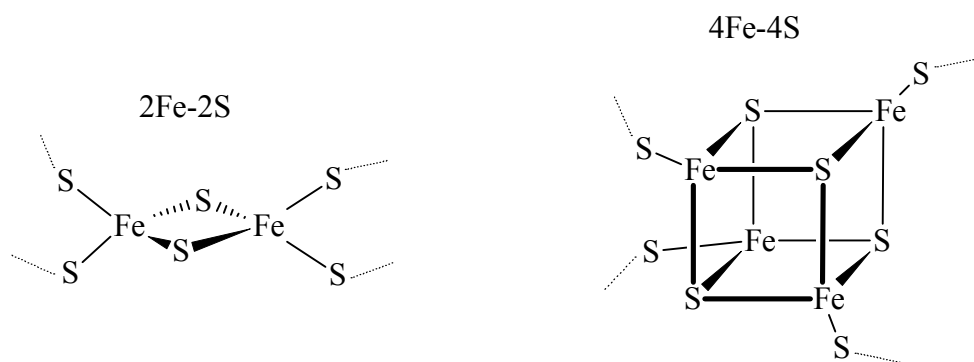
Obrázek 1

Kromě bílkovin se síra vyskytuje i v dalších pro život nepostradatelných látkách a vystupuje jako klíčová část mnoha enzymů a hormonů. Atomy síry zabudované do substrátů jsou také přímo využívány v metabolických procesech jako základy polarizovaných vazeb účastnících se dílčích reakcí. Typickým příkladem je acetylkoenzym A, jeden z klíčových metabolitů sloužící k přenosu acetylové skupiny navázané na atom síry (Obrázek 2).



Obrázek 2

Cystein přítomný v proteázách má za účel štěpit peptidové vazby bílkovin. Biochemicky velmi důležitou a pro organické chemiky přínosnou je interakce organosírných látek s přechodnými kovy.²⁴ Atom síry je díky své velikosti snadno polarizovatelný a současně silně nukleofilní, a proto je síra schopna koordinace k přechodným kovům. Metalothioneiny bohaté na cystein jsou proto zodpovědné za transport kovů v organismech.²⁵ Kromě vázání biogenních prvků (zinek, měď, železo) tato schopnost zprostředkuje mimo jiné i odbourávání těžkých kovů jako kadmium, olovo, rtuť. Sírné metaloproteiny, jako například klastry síry a železa známé jako ferredoxiny, přenášejí elektrony a díky tomu hrají roli při redoxních dějích v živých organismech (Obrázek 3).



Obrázek 3

1.3 Cross-couplingové reakce organosírných látek

Stručný souhrn nejběžnějších cross-couplingových reakcí uvedený v kapitole 1.1 zdaleka nevyčerpal danou problematiku a je pouze ilustrativním příkladem velké variability a současně rozsáhlosti použití sloučenin přechodných kovů v kombinaci s organickými látkami. I přes tuto rozmanitost však vývoj nových metod neustává. Kromě metodik tvorby C-C vazeb

se rozvíjí podobně i oblast tvorby vazeb uhlík-heteroatom a v procesu postupného zdokonalování cross-couplingových reakcí se kromě zkoumání vlivu katalyzátoru zkoumá také vliv struktury výchozího substrátu na celkový průběh přeměny na produkt.

Inspiraci k novým nápadům vědci často hledají v přírodě a v jejích mechanismech nakládání s rozličnými molekulami. Ani organická chemie síry není v tomto směru výjimkou a vzhledem k hojnému výskytu sirných funkčních skupin v přírodních látkách a jejich syntetických analogích, jsou reakce směřující k těmto skupinám častým tématem výzkumu.

1.3.1 Cross-couplingové reakce organosirných látek vedoucí k C-S vazbě

Standardní nekatalytické metodiky vedoucí k nové C-S vazbě nejčastěji zahrnují substituce halogenu nukleofilní thiolovou skupinou či adici na násobnou vazbu vedoucí k thioetherům. To ovšem pouze za předpokladu dostatečně aktivovaného substrátu. Typické cross-couplingové reakce, umožňující reakci na neaktivované výchozí látky, kombinují aryl či alkylhalogenidy s thioley nebo thioláty generovanými v silně bazickém prostředí a za vysokých teplot (Schéma 9).²⁶⁻²⁸

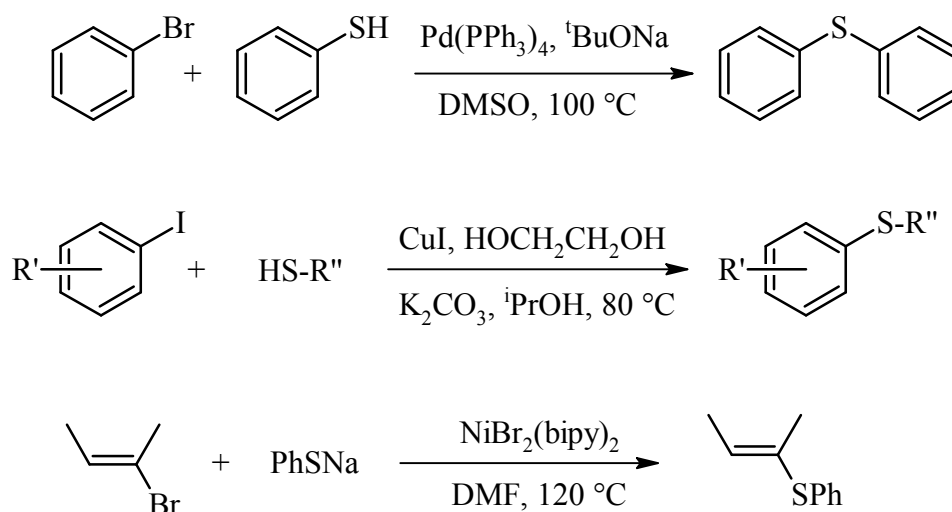


Schéma 9

Byly publikovány rovněž metody vycházející z disulfidů namísto thiolů, avšak podmínky se od výše uvedených příliš nelišily.^{29,30}

V naší laboratoři byla této problematice také věnována pozornost a podařilo se nám vyvinout reduktivní cross-coupling protokol k přípravě asymetricky disubstituovaných

thioetherů.³¹ Námi objevená reakce je katalyzována 3-methylsalicylátem měďným udržovaným v aktivním stavu pomocí askorbátu sodného (Schéma 10). Reakce probíhá za neutrálních podmínek ve vodném prostředí za teploty 70 stupňů s přidavkem surfaktantu zlepšujícího rozpustnost nepolárních organických látek. Vedle velké tolerance funkčních skupin je výhodou tohoto protokolu využití obou polovin výchozího disulfidu, což může hrát roli při výběru reakce v případě nutnosti použití strukturně zajímavého a synteticky cenného disulfidu.

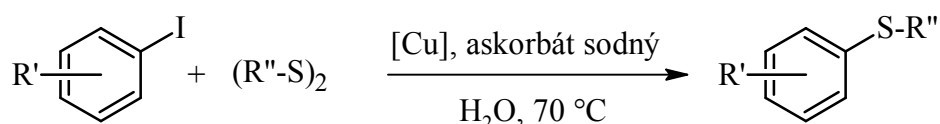


Schéma 10

1.3.2 Cross-couplingové reakce organosirných látek vedoucí k C-C vazbě

Mimo tvorbu C-S vazby mohou být organosirné látky velice užitečné také jako strukturní základy pro cross-couplingové reakce spojující fragmenty vazbou C-C (nebo obecně s jiným atomem než sírou). V těchto reakcích je využito schopnosti vakantních orbitalů síry výhodně interagovat s *d* orbitaly přechodných kovů, které se díky tomu při reakci k síře silně koordinují, přibližují tak k sobě uhlíkaté fragmenty a umožňují jejich snadnější přenos z přechodného kovu na jinou částici. Vzhledem k silné vazbě síra-kov je však během reakce nutná přítomnost stechiometrického množství dalšího kovu, který se snáze váže k síře, zajišťujícího odstoupení thiolové skupiny ve formě soli.

Vůbec prvními cross-coupling protokoly tvořícími C-C vazbu s použitím sirných látek byly reakce alkenylthioetherů s Grignardovými sloučeninami katalyzované komplexy niklu či palladia vycházející ze stejné reaktivity příslušných etherů a selenidů (Schéma 11).^{32,33}

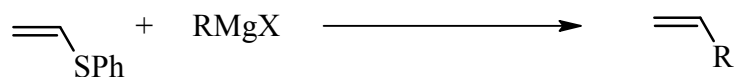


Schéma 11

Stejný příklad záměny hořčíku za zinek jako u Kumada/Negishi reakcí nalezneme i zde, a tak logicky následuje modernější Fukuyama cross-coupling thiolesterů s organozinečnatými sloučeninami vedoucí ke ketonům.³⁴ Reakce je katalyzována komplexy palladia a není nutné přidávat další kovy za účelem odstoupení thiolové skupiny, protože tuto funkci plní zinečnaté ionty přítomné z výchozí organozinečnaté látky (Schéma 12).

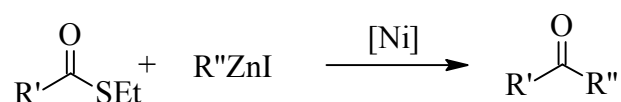


Schéma 12

Analogií k Fukuyama couplingu je Liebeskind-Šrogl coupling.^{35,36} Jedná se přípravu asymetrických ketonů reakcí thiolesterů s boronovými kyselinami katalyzovanou komplexy na bázi palladia a mediovanou měďnými organosolemi v neutrálním prostředí (Schéma 13). Konkrétně thiofenkarboxylát měďný se v této reakci nejprve koordinuje k atomu síry, díky čemuž zvyšuje elektronovou hustotu na thiolesterové skupině a umožňuje tak snadnější oxidativní adici palladiového katalyzátoru do vazby C-S. Po transmetalacním kroku s boronovou kyselinou odstupuje thiolát měďný a organopalladnatý intermediát, který po reduktivní eliminaci poskytuje produkt.

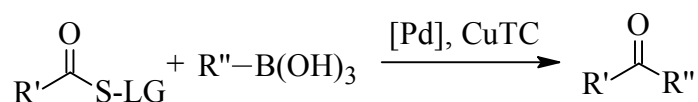


Schéma 13

Skupina profesora Liebeskinda později vypracovala desulfativní protokol obdobný Liebeskind-Šrogl reakci, avšak katalyzovaný pouze měďnými solemi a probíhající i bez inertní atmosféry (Schéma 14).³⁷ V tomto případě hraje důležitou roli struktura výchozí látky obsahující na síře přenášený fragment v těsné blízkosti amidické skupiny. Templátový mechanismus předpokládá současnou chelataci měďného katalyzátoru sírou a amidickou skupinou, při níž dochází k přiblížení boronové kyseliny nesoucí uhlíkový řetězec k přenášenému zbytku a tím uskutečnění reakce.

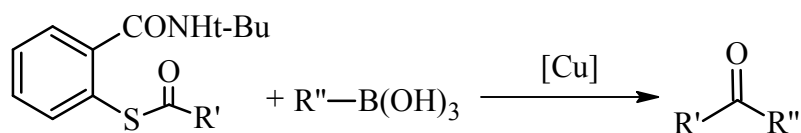


Schéma 14

Při snaze o detailnější průzkum výše uvedené reakce byla později rozvinuta naší skupinou další aerobní metodika vedoucí k disubstituovaným acetylenům, která je komplementární k Sonogashirově reakci (Schéma 15).³⁸ Jako nevýhoda této metody se jeví nutnost použít velký přebytek boronové kyseliny a z toho plynoucí vznik S-arylovaného produktu a rovněž možného produktu homocouplingové reakce boronových kyselin.

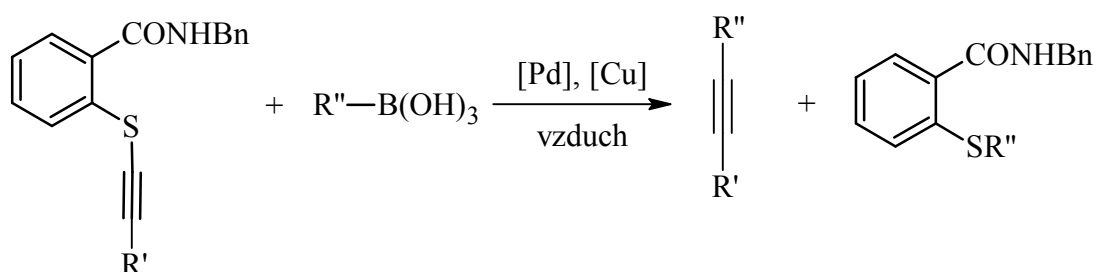


Schéma 15

Prozkoumat další substituenty nesené na atomu síry, které by podlehly cross-couplingové reakci s boronovými kyselinami, by mohlo být zajímavé z mechanistického hlediska. Rovněž synteticky zajímavou reakcí by mohla být příprava heteroaromatických sloučenin pomocí této metodiky, vzhledem k širokému výskytu heterocyklických motivů ve farmakologických přípravcích, agrochemikáliích a dalších.^{39,40}

2 Cíl práce

1. V návaznosti na předchozí publikované práce navržení a realizace syntézy vhodných organosimých látek obsahující dusíkatý heterocyklický motiv
2. Studium cross-coupligové reakce připravených heterocyklických látek s boronovými kyselinami katalyzované komplexy přechodných kovů.

3 Výsledky a diskuze

3.1 Syntéza heterocyklických látek

Před přistoupením k vlastní cross-couplingové reakci bylo nejprve nutné vypracovat metodiku přípravy vhodných výchozích látek obsahující dusíkatý heterocyklický motiv. Vzhledem k dobré reaktivitě acetylenů a thiolesterů založených na shodném uhlíkatém skeletu substituovaných benzylamidů, bylo rozhodnuto použít jejich společnou strukturu jako základ cílových heterocyklických derivátů (Schéma 16).

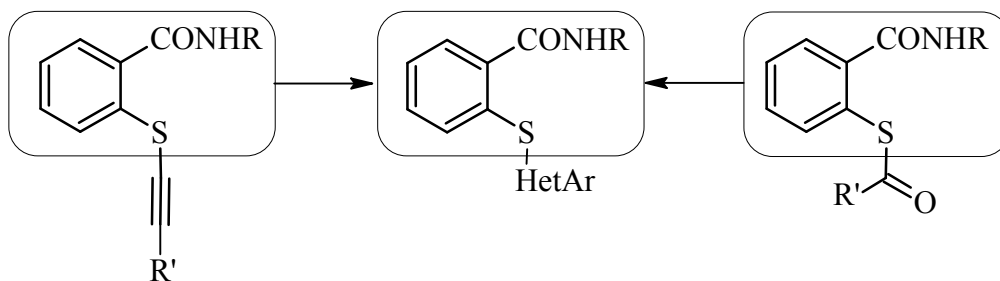


Schéma 16

Výchozí látkou celé syntézy je komerčně dostupná 2-chloro-5-nitrobenzoová kyselina. Pro zaručení chemoselektivity a zamezení vedlejších reakcí byl zvolen postup transformující nejprve „pomocnou“ amidovou funkční skupinu a zavádějící heterocyklický fragment k závěru syntézy (Schéma 17).

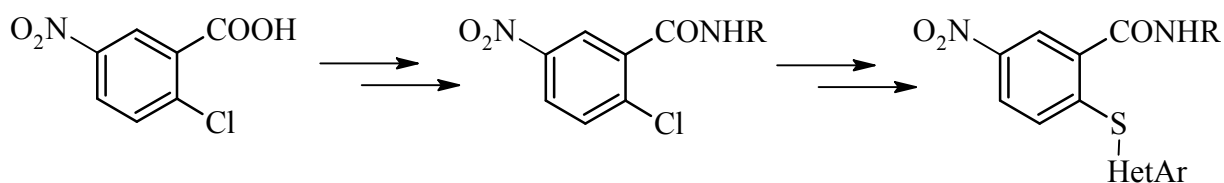


Schéma 17

Tato úvaha usnadňuje přípravu rozličných heterocyklických derivátů, neboť počáteční kroky syntetické cesty jsou pro ně společné.

Jako univerzální možnost syntézy pyrimidinové řady heterocyklů se nabízela kondenzační reakce již na skelet navázaného karbamimidosulfanylu s rozličnými diketony (Schéma 18).

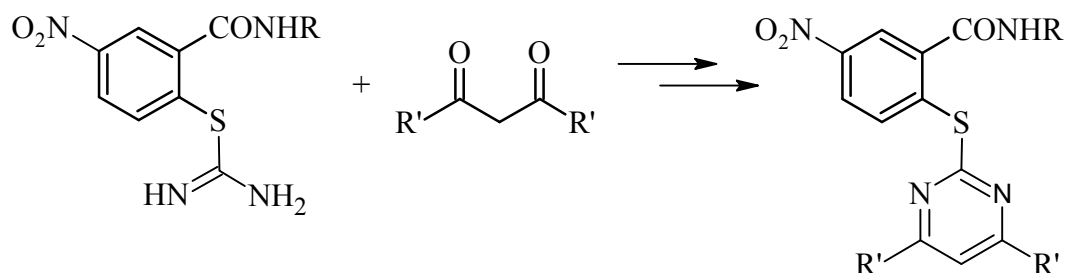


Schéma 18

Avšak již samotné zavedení karbamimidosulfanylové skupiny na aromatický kruh se ukázalo jako problémové. Substituce atomu chloru thioimochovinou v bazickém prostředí nebyla úspěšná stejně jako substituce kyanamidu na thiolovou skupinu N-benzyl-2-merkapt-5-nitrobenzylaminu. Aby nedošlo k prodloužení celé syntézy dalšími vícečlennými reakcemi, bylo přistoupeno k první popsání cestě zavádějící kompletní heterocyklus v jediném kroku.

3.1.1 Příprava chloridu kyseliny

V prvním kroku syntézy byla 2-chlor-5-nitrobenzoová kyselina **1** převedena na chlorid **2** varem v thionylchloridu (Schéma 19). Po oddestilování nezreagovaného thionylchloridu je možno získat produkt pouhou krystalizací z DCM ve velmi dobrém výtěžku. Chlorid je dostatečně stabilní a je možné jej připravit ve větším množství (desítky gramů) a poté jej skladovat v uzavřené prachovnici pro další použití.

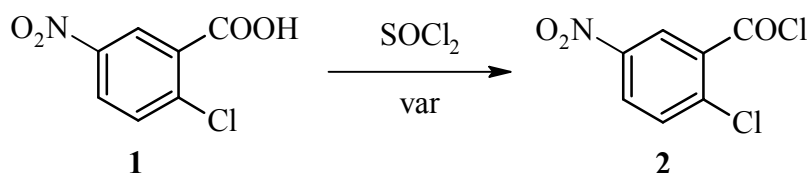


Schéma 19

3.1.2 Příprava amidu kyseliny

Druhým krokem syntézy byla tvorba amidu kyseliny **3** pomocí substituční reakce chloridu **2** a aminu v bazickém prostředí (Schéma 20). Jako amin byl záměrně zvolen stabilní benzylamin, neboť v této fázi syntézy bylo žádoucí nekomplikovat budovanou strukturu dalšími interagujícími funkčními skupinami nesenými na centrálním aromatickém jádře. Benzylamin byl zvolen také z důvodu usnadnění analýzy a izolace produktu v porovnání s isopropylaminem a jinými nesubstituovanými alkyl nebo arylaminy. Reakce v tomto případě probíhá prakticky kvantitativně a produkt je získán v analytické čistotě.

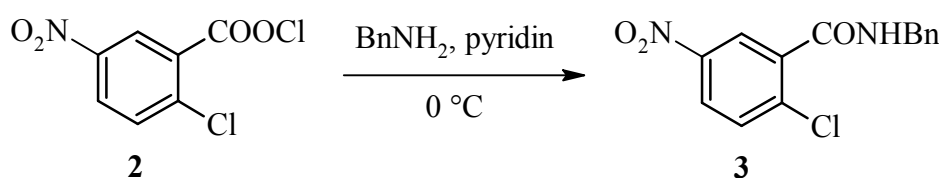


Schéma 20

3.1.3 Substituce heterocyklickým fragmentem

Díky elektronakceptorní nitroskupině přítomné v para poloze vůči chloru bylo možné v dalším kroku zavést cílový heterocyklický fragment pomocí nukleofilní aromatické substituce. Všechny dusíkaté heterocyklické deriváty **4** byly připraveny reakcí N-benzyl-2-chloro-5-benzamidu **3** a příslušného merkaptoheterocyklu v silně bazickém prostředí hydroxidu sodného (Schéma 21).

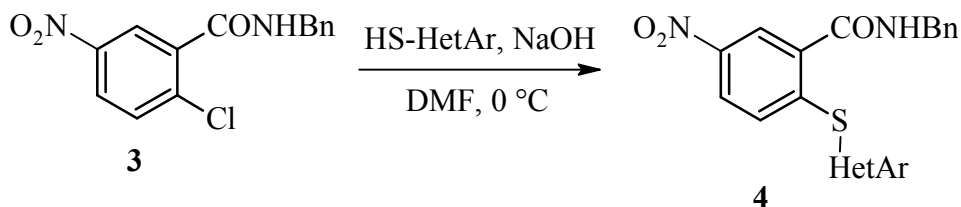


Schéma 21

Při pokusu zavést substitučně 2-merkpto-1,3-benzothiazol docházelo na výchozím aromatickém jádře pouze k výměně atomu chloru za hydroxylovou skupinu. Této reakci se nepodařilo zabránit ani použitím hydridu sodného jako báze a tak bylo od syntézy tohoto derivátu upuštěno. Ostatní deriváty byly připraveny ve výborných výtěžcích (Tabulka 1).

4	HetAr	izolovaný výtěžek (%)
a	4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	95
b	2-karboxypyridyl	96
c	pyridin-2-yl	93
d	pyrimidin-2-yl	94
e	benzimidazol-2-yl	86

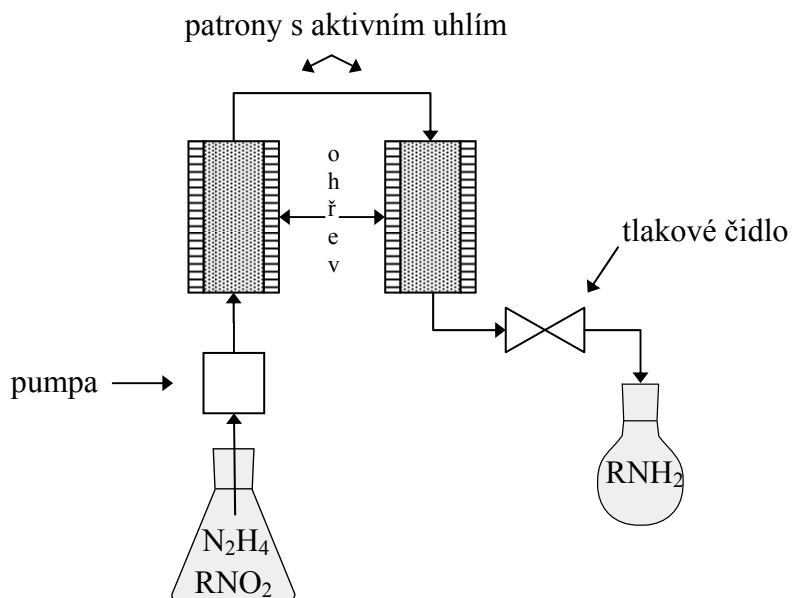
Tabulka 1

3.1.4 Redukce nitroskupiny

V dalším kroku bylo u připravených látek nutné odstranit nitroskupinu. Protože již v dřívějších pracích bylo zjištěno, že nitroskupina v para poloze k sirné funkci nesoucí přenášený fragment je schopna inhibovat cross-couplingovou reakci, bylo rozhodnuto ji transformovat na elektrondonorní skupinu. Redukce na amino skupinu se jevila jako nejjednodušší cesta transformace. Redukce pomocí kovového železa v kyselině octové probíhala velmi pomalu a ani po přidavku dalšího ekvivalentu železa nebylo možné dosáhnout konverze alespoň 50 procent. Jako použitelná se ukázala metoda využívající hydrazin hydrát s aktivním uhlím jako heterogenním katalyzátorem. Pro urychlení reakce byla nejprve zvolena teplota 85-90 °C tak, aby směs vřela. Takto vysoká teplota byla dána především přítomností vody ve směsi, kterou díky tomu nebylo možné přivést k varu stejně dobře jako čistý ethanol.

Přestože byl v průběhu pokusných reakcí pozorován očekávaný NO intermediát i produkt, reakci nebylo možné dovést k úplné konverzi, která se ani při přidavku dalšího hydrazinu výrazně nezvětšila.

Vzhledem k heterogennímu charakteru reakce se nabízela možnost prozkoumat detailněji redukční krok na průtokovém reaktoru s reakčními patronami naplněnými aktivním uhlím (Obrázek 4).



Obrázek 4

Pro toto uspořádání ovšem musela být dodržena některá specifika průtokových reaktorů pro laboratorní účely. Velké nároky jsou kladeny na velikost částic v patronách a to ze dvou důvodů. V případě malých částic může docházet k jejich vyplavování přes kovové filtrační membrány nebo se vytvoří natolik hustá suspenze kladoucí příliš velký odpor, že zcela zamezí dalšímu průtoku rozpouštědla. Naopak použití velkých částic je kontraproduktivní z pohledu zmenšení aktivního povrchu katalyzátoru a s tím nutně spojeného zmenšení průtoku vedoucímu současně k prodloužení doby experimentu. Při použití granulovaného aktivního uhlí o udávané velikosti částic 20-60 mesh ($0.841\text{--}0.250\text{ }\mu\text{m}$) bylo možné za průtoku 0.5 ml/min provádět experiment prakticky za atmosférického tlaku. Dalším specifickým průtokového uspořádání je požadavek na dokonalé rozpuštění všech komponent (samozřejmě kromě heterogenního katalyzátoru v patronách) po celou dobu experimentu, tedy již v nástřiku reaktantu, který probíhá při laboratorní teplotě. V případě zvoleného ethanolu se tímto jeho minimální množství pro rozpuštění, například 500 mg reaktantu, nakonec přiblížilo až k 400 ml . Kontrolními pokusy byl určen optimální průtok 0.5 ml/min a pro dosažení úplné konverze v těchto experimentech byla dostatečná teplota $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tato teplota byla poté aplikována na klasickou vsádkovou reakci.

Experimenty při teplotě $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ následně úspěšně vedly k reduktivním produktům i v případě klasického provedení reakce (Schéma 22).

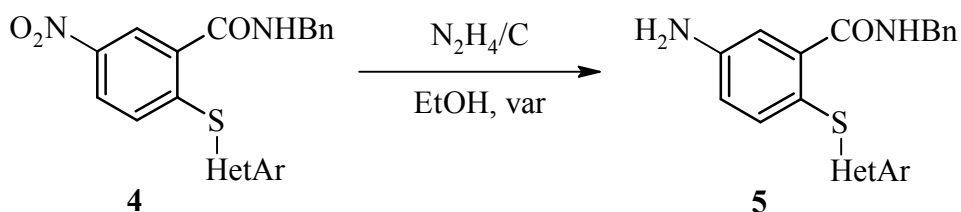


Schéma 22

Redukcí **4** se podařilo připravit deriváty pyridinu, pyridinkarboxylové kyseliny a dimethylpyrimidinu. Při redukci látek obsahující benzimidazolový a pyrimidinový fragment byly pozorovány pouze rozklady reakční směsi. Tyto dva problémové deriváty byly z další syntézy vyloučeny.

Jako možné vysvětlení odlišného průběhu redukce při 90 a 70 °C se nabízí přítomnost konkurenční reakce. Při 90°C teplotě již pravděpodobně dochází na povrchu aktivního uhlí k rozkladu hydrazinu na plynný vodík a dusík. Tento rozklad probíhá řádově rychleji než vlastní redukce a ani velkým přebytkem hydrazinu není možno dovést konverzi výchozích látek k 100 procentům.

Vzhledem k povaze získaných aminoderivátů (sklovitého charakteru) po izolaci bylo pro ulehčení manipulace ihned přistoupeno k dalšímu kroku syntézy.

3.1.5 Acylace

Finálním krokem syntézy byla acylace aminoderivátů **5** na odpovídající amidy **6** pomocí p-toluoylchloridu nebo acetanhydridu (Schéma 23).

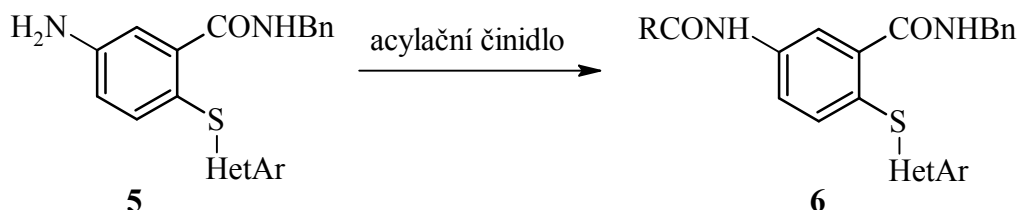


Schéma 23

V případě p-toluoylchloridu byl příslušný surový amin získaný redukcí rozpuštěn v pyridinu a následně byl za chlazení za inertní atmosféry přikapán chlorid. V případě S-pyridyl substrátu byl surový produkt redukce rozpuštěn v acetanhydridu a takto ponechán

reagovat za stálého míchání. Souhrnné výtěžky po dvou reakčních krocích (redukce+acylace) se ve třech případech pohybovaly nad 83 procent. (Tabulka 2)

6	HetAr	R	izolovaný výtěžek (%)
a	4,6-dimethylpyrimidin-2-yl	p-tolyl	86 ^a
b	2-karboxypyridyl	p-tolyl	92
c	pyridin-2-yl	p-tolyl	83
d	pyridin-2-yl	ethyl	80 ^b

^a amin byl získán redukcí na průtokovém reaktoru, ^b výtěžek acylační reakce

Tabulka 2

3.2 Studium cross-couplingové reakce organosírných látek

Výchozí reakční podmínky pro optimalizační reakce připravených heterocyklů s boronovými kyselinami za katalýzy komplexů palladia a mědi byly převzaty z již publikovaných cross-couplingových reakcí thiolesterů a acetylenů.^{37,38} Stejně jako u těchto popsanych reakcí byla následně při optimalizaci zaměřena pozornost na vznikající vedlejší produkty, neboť díky blízké podobnosti reakcí založených na stejném strukturním základu byl možný i vznik produktů S-arylace, oxidace reakčních intermediátů, či homocouplingové reakce boronových kyselin (Schéma 24).

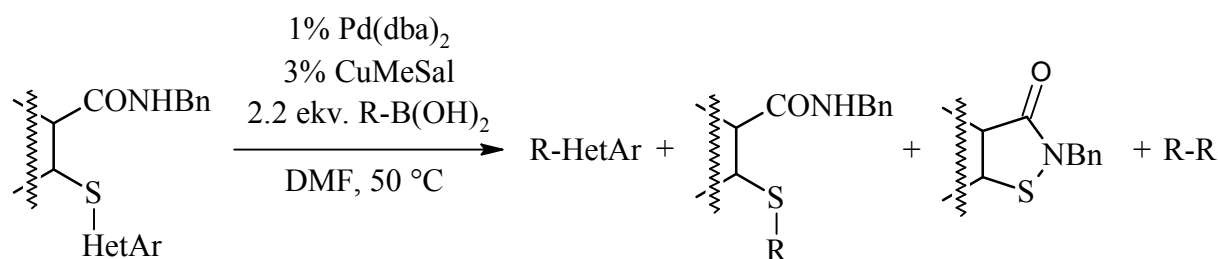


Schéma 24

3.2.1 Reakce nitroderivátů 4

Již první testovací experimenty potvrdily předpovídanou nízkou reaktivitu výchozích nitroheterocyklů v cross-couplingové reakci. Při použití katalytického množství $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1 %) i CuMeSal (3 %) za přístupu vzduchu při 50 °C v DMF se ukázaly deriváty **4** jako zcela nereaktivní. Vliv na reaktivitu neměla ani změna palladiového katalyzátoru ani provedení reakce v inertní atmosféře. Při těchto experimentech vznikala pouze stopová množství produktů (Tabulka 3). Proto bylo přistoupeno k testování amidových derivátů **6**.

	$\text{NO}_2\text{-HetAr}$	[Pd]	konverze (%) ^a
1	4a	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	stopy
2	4b	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	0
3	4b	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0
4	4c	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	stopy

^a 2.2 ekv. p-tolB(OH)₂, 1% [Pd], 3 % CuMeSal, vzduch, 14 h

Tabulka 3

3.2.2 Reakce amidoderivátů 6

Jako modelová reakce pro studium cross-coupling protokolu byla zvolena reakce **6a** a p-tolylboronové kyseliny v DMF při 50 °C. Nejprve bylo zjišťováno potřebné množství jednotlivých komplexů přechodných kovů pro uskutečnění reakce (Tabulka 4). Za plně katalytického módu reakce neprobíhala ani v anaerobních podmínkách, stejně jako s nitroderiváty. Experimenty prokázaly nutnou přítomnost katalytického množství $\text{Pd}(\text{dba})_2$ a současně stechiometrického množství CuMeSal .

	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	CuMeSal	konverze 6a (%)
1	1 %	3 %	stopy
2	1 %	1 ekv.	50
3	-	1 ekv.	0

Tabulka 4

Následně byl zkoumán vliv rozpouštědla na konverzi reakce. Protický ethanol a nepolární toluen se ukázaly jako zcela nevhodné. Naopak jako možná alternativa k výchozímu DMF se ukázal tetrahydrofuran (Tabulka 5).

	rozpouštědlo	konverze 6a (%)
1	DMF	50
2	ethanol	0
3	THF	40
4	toluen	0

^a 2.2 ekv. p-tolB(OH)₂, 1% [Pd], 1 ekv. CuMeSal, vzduch, 14 h

Tabulka 5

Už při výše zmíněných experimentech však byla během analýz zaznamenána značná komplikovanost složení reakčních směsí. Kromě očekávaného produktu **7** byly v reakcích v různé míře přítomny i produkty S-arylace **8**, cyklické *N*-thioamidy **9** vznikající za aerobních podmínek oxidací reakčních intermediátů a produkty desulfativní výměny s boronovou kyselinou **10** (Schéma 25).

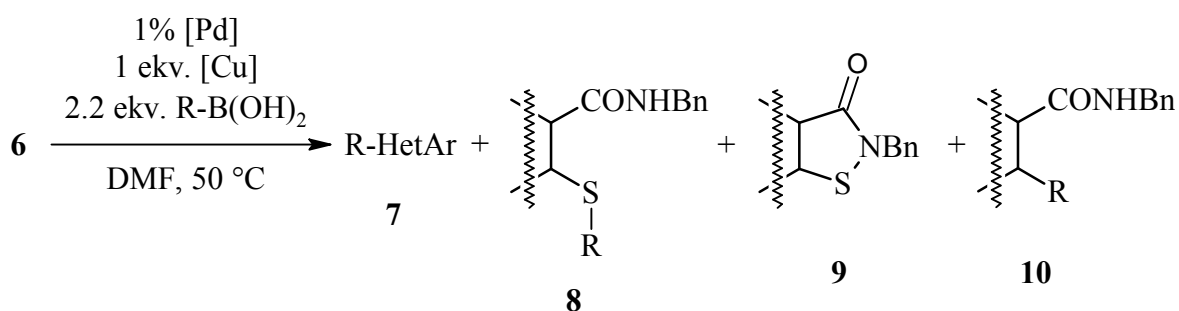


Schéma 25

Studie vlivu struktury výchozích heterocyklů na reakci byly provedeny za přítomnosti katalytického množství Pd(dba)₂ a stechiometrického množství CuMeSal v DMF při 50 °C. Analýzy byly prováděny po 14 h, kdy již nedocházelo ke změnám konverze (Tabulka 6). Z uvedených experimentů vyplývá, že ve všech případech byl i po 14 h v reakční směsi

přítomen výchozí amid **6** a vliv na konverzi nemělo ani přidání boronové kyseliny ve dvou dávkách 14 h od sebe (řádek 3). K tvorbě cyklického *N*-thioamidu **9** dochází výlučně při reakci **6a** provedené na vzduchu (řádek 2 a 3), avšak další reakce provedené na vzduchu tento produkt neposkytovaly. Při reakcích vycházejících z **6b-d** nebyl zamýšlený produkt **7** detekován vůbec, ale byly ve velké míře přítomny **8** a **10**. Rovněž byl proveden jeden experiment s nitro derivátem **5a** při teplotě 80 °C, který za těchto podmínek podléhal reakci stejně ochotně jako deriváty **6** a vykazoval pouze malé množství S-arylovaného produktu **8**.

	HetAr	atmosféra	6^a	7^a	8^a	9^a	10^a
1	6a	argon	34	31	32	0	3
2	6a	vzduch	23	18	30	23	6
3	6a^b	vzduch	30	16	24	26	4
4	6b	vzduch	43	0	35	0	22
5	6c	vzduch	4	0	66	0	30
6	6d	vzduch	81	0	19	0	0
7	5a	vzduch	24	29	7	0	40

^a UPLC relativní plocha píků k celkové ploše, ^b boronová kyselina ve dvou dávkách

Tabulka 6

V dalším experimentu byl zjišťován vliv použitých katalyzátorů na reakci s **6a**. Byly provedeny dva pokusy, s katalytickým množstvím Pd^{II} a také se stechiometrickým množstvím Cu^{II}. Aby bylo možné vyhodnotit redoxní pochody v reakci, byly pokusy provedeny za nepřístupu vzduchu (Tabulka 7). Výsledky těchto experimentů ukázaly nezávislost reakce na oxidačním stupni mědi a palladia. Relativní přebytek CuMeSal je schopen při reakci redukovat katalytické množství Pd^{II} na Pd⁰. V obou reakcích rovněž vznikal oxidativní produkt **9** a složení reakční směsi se příliš nelišilo od aerobního provedení (viz Tabulka 6).

	[Pd]	[Cu]	6^a	7^a	8^a	9^a	10^a
1	Pd(dba) ₂	Cu(OAc) ₂	24	15	25	20	16
2	Pd(OAc) ₂	CuMeSal	23	14	29	24	10

^a UPLC relativní plocha píků k celkové ploše

Tabulka 7

Doposud byly všechny experimenty provedeny s p-tolylboronovou kyselinou, a tak bylo potřeba prozkoumat vliv elektronických poměrů na boronové kyselině na průběh cross-couplingové reakce. Proto byly zvoleny jak elektronakceptorně, tak elektrondonorně substituované boronové kyseliny (Tabulka 8). Současně byl zkoumán vliv teploty na rychlost reakce kdy byly experimenty nejprve prováděny 14 h při teplotě 50 °C a poté 12 h při teplotě 80 °C.

	RB(OH) ₂	teplota (°C)	6^a	7^a	8^a	9^a	10^a
1	m-tolyl	50	42	23	30	2	3
2	m-tolyl	80	6	33	37	1	23
3	4-NO ₂ -Ph-	50	35	- ^b	12	0	-
4	4-NO ₂ -Ph-	80	16	-	33	0	-
5	3-NO ₂ -Ph-	50	42	-	16	0	-
6	3-NO ₂ -Ph-	80	4	-	28	0	-
7	4-MeO-Ph-	50	39	21	35	0	5
8	4-MeO-Ph-	80	2	29	35	0	34
9	3-MeO-Ph-	50	38	26	32	0	4
10	3-MeO-Ph-	80	2	19	38	18	23

^a UPLC relativní plocha píků k celkové ploše, ^b - znamená překryv píků (doplňk do 100 %)

Tabulka 8

Z tabulky plyne, že boronové kyseliny s elektronakceptorními a elektrondonorními substituenty na aromatickém jádře vykazují přibližně shodnou reaktivitu. Vyšší teplota na jednu stranu cross-couplingovou reakci urychluje a zvyšuje konverzi, na druhou stranu tím urychluje i tvorbu nežádoucího produktu **10**.

Díky výše uvedeným pokusům lze tedy říci, že nutnou podmínkou pro uskutečnění reakce je stechiometrické množství Cu-katalyzátoru a přítomnost Pd-komplexu v alespoň katalytickém množství. Aerobní protokol a komplexy kovů ve vyšším oxidačním stavu mají pouze vliv na tvorbu nežádoucího cyklického *N*-thioamidu.

3.2.3 Mechanismus cross-couplingové reakce

Na základě již dříve publikovaných mechanismů cross-couplingových reakcí thiolesterů a thioacetylenů a provedených experimentů bylo možné navrhnout pravděpodobný mechanismus reakce heterocyklických látek při použití katalytického množství $\text{Pd}(\text{dba})_2$ a stechiometrického množství CuMeSal (Schéma 26). Jako klíčový krok celé reakce se jeví už první oxidativní adice **A** atomu Pd^0 do vazby C-S. Souběžně s touto oxidativní adicí **A** může probíhat oxidativní adice **B**, kdy se aduje Cu^I do vazby bor-uhlík boronové kyseliny. Vzniklý adukt se poté pomocí dvojité koordinace váže k heterocyklickému aduktu a po transmetalacním kroku **D** již poskytuje organopalladnatou částici, která reductivní eliminací **E** vede ke vzniku produktu **7**. V reakční směsi nevyužitý chelatovaný měďný komplex po reductivní eliminaci **F** poskytuje thiolát měďný, který za aerobních podmínek podléhá oxidaci na cyklický *N*-thioamid, nebo se pomocí dalšího ekvivalentu boronové kyseliny opět oxidativně aduje do vazby bor-uhlík a reakce pak končí u produktu S-arylace.

Navžený mechanismus by mohl vysvětlit vznik nežádoucího produktu **10**. Ve skutečnosti je produkt desulfativní výměny **10** možným produktem cross-couplingové reakce v případě, že Pd-katalyzátor se oxidativně aduje do vazby S-benzamid a nikoliv do S-HetAr vazby. Po oxidativní adici palladia do vazby S-benzamid by byl následný mechanismus zcela shodný s navrhovaným až na vzájemnou záměnu skupin HetAr a benzamid. Vzhledem k častému vzniku produktů **7** a **10** v přibližném poměru 1:1 se lze domnívat, že v případě studovaných heterocyklických látek jsou si oba aromatické substituenty na síře ve výsledných elektronických efektech velmi podobné. Z tohoto důvodu nebylo možné reakci dále optimalizovat směrem k většímu zastoupení produktu **7**.

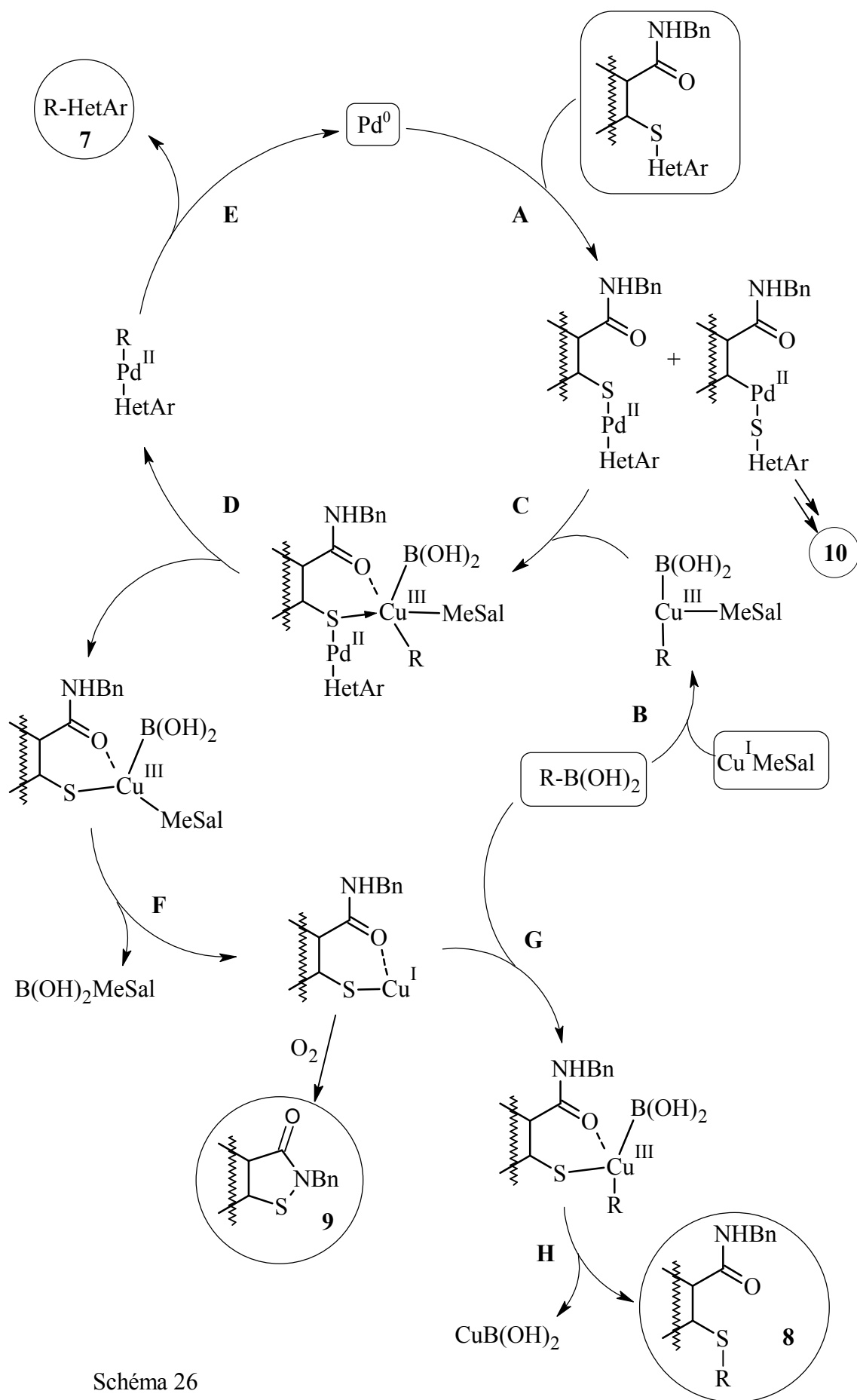


Schéma 26

3.2.4 Kontrolní experiment

Vzhledem k dosaženým nízkým konverzím při optimalizačních pokusech cross-couplingových reakcí a nemožnosti izolovat produkt z reakční směsi byla provedena kontrolní Suzukiho reakce 2-chloro-4,6-dimethylpyrimidinu a p-tolylboronové kyseliny za katalýzy $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v bazickém prostředí. Při tomto kontrolním experimentu byl pomocí UPLC-UV/MS a GC-MS pozorován shodný produkt jako v případě optimalizačních reakcí s **6a** a p-tolylboronovou kyselinou.

4 Závěr

V první části diplomové práce byla navržena a poté úspěšně realizována syntéza organosirných látek s heterocyklickým motivem. Celkem se syntéza skládala z pěti dílčích reakcí, ve kterých se výtěžky pohybovaly od velmi dobrých k vynikajícím. Touto syntetickou cestou se podařilo připravit několik zcela nových organosirných látek, které byly dále testovány v cross-couplingových reakcích.

Pomocí série experimentů bylo zjištěno, že navrhovaná cross-couplingová reakce probíhá za katalýzy Pd-komplexy a za přítomnosti Cu-solí ve stechiometrickém množství. Pro hladký průběh reakce je rovněž klíčové anaerobní prostředí. Naopak elektronické poměry na použitých boronových kyselinách nemají na konverzi velký vliv. Byl navržen možný reakční mechanismus vystihující vznik pozorovaných sloučenin.

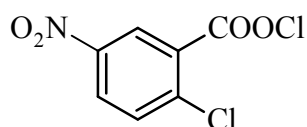
Experimentální část

5. Experimentální část

5.1 Použité přístroje a techniky

Výchozí látky byly zakoupeny od firem Alfa Aesar, Acros Organics, Sigma-Aldrich, Strem Inc. a byly použity bez dalších úprav. 3-Methylsalicylát měďný byl připraven podle dříve publikované procedury.⁴¹ Rozpouštědla byla zakoupena v kvalitě p.a. od firem Penta a Sigma-Aldrich a používána bez dalších úprav. DMF označený jako suchý byl sušen pomocí 4 Å molekulárních sít a množství vody bylo stanoveno coulometricky dle Karla Fischera na přístroji Mettler Toledo DL 32. Obsah vody v tomto rozpouštědle byl menší než 10 ppm. ¹H NMR a ¹³C NMR spektra byla naměřena na přístroji Bruker Avance 400 MHz. Hodnoty chemických posunů jsou udávány vzhledem k signálům rozpouštědel (CDCl₃: ¹H = 7.24 ppm, ¹³C = 77.23 ppm; DMSO-*d*₆: ¹H = 2.50 ppm, ¹³C = 39.51 ppm) jako interním standardům. Data jsou uvedena následně: chemický posun (δ); multiplicity br (broadened), s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet); interakční konstanty, *J*, jsou uvedeny v jednotkách Hz. Infračervená spektra (IR) byla změřena pomocí FT-IR spektrometru (ATR technika) a hodnoty vlnočtů jsou udány v recipročných centimetrech (cm⁻¹). Hmotnostní spektra ve vysokém rozlišení (HR-MS) byla získána na přístroji LTQ Orbitrap XL (ionizace EI). Body tání (B.t.) byly měřeny na přístroji Stuart SMP30 a nejsou korigovány. Změny konverze reakcí byly sledovány na přístroji Acquity UPLC-MS Instrument (Waters Corporation) a na přístroji Agilent GC-MS System (Agilent Technologies) případně byly vyhodnocovány TLC Al destičky Silica gel 60 F254 (Merck) při použití vhodných eluentů. K detekci bylo použito UV záření (254/365 nm). Experimenty v průtokovém uspořádání byly provedeny na přístroji X-Cube (Thales Nano).

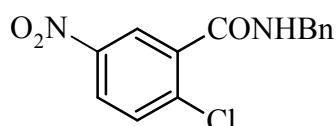
5.2 Syntéza výchozích heterocyklických látek



2-Chlor-5-nitrobenzoylchlorid (2)

2-Chlor-5-nitrobenzoová kyselina (20.10 g, 100 mmol) byla suspendována v thionylchloridu (36 ml, 500 mmol) a tato suspenze byla pod zpětným chladičem zahřívána 8 h na 70 °C. Poté

byla aparatura opatřena sestupným chladičem a nadbytečný thionylchlorid byl oddestilován. Surový produkt byl za horka rozpuštěn v DCM (10 ml) a poté byl do roztoku přidáván hexan do tvorby prvního zákalu. Po ochlazení na laboratorní teplotu vykristalizoval produkt, který byl odfiltrován na fritě, promyt hexanem a sušen za vakua. Produkt byl získán ve formě bílých krystalů (20.40 g, 92 %). B.t. 58 – 60 °C (lit.⁴² 60 °C), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, *J* = 2.6, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2.7, 8.8, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7, 1H).

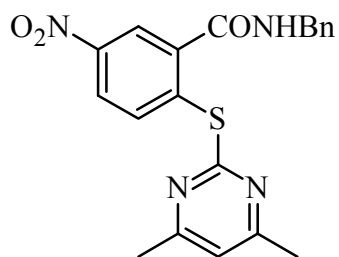


***N*-Benzyl-2-chloro-5-nitrobenzamid (3)**

Benzylamin (5.06 g, 23 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (35 ml) a směs byla za argonové atmosféry ochlazená na 0 °C. Po ochlazení byl přidán chlorid **2** (3.20 g, 30 mmol) a reakční směs byla míchána 3 h při 0 °C. Poté byla reakční směs nalita na směs ledu a zředěné HCl (5%) a míchána dokud se led nerozpustil. Produkt byl odfiltrován na fritě, promyt HCl (5%) a poté vodou do neutrálního pH filtrátu. Po sušení za vakua byl získán produkt ve formě nažloutlého prášku (6.24 g, 93 %). B.t. 195 – 197 °C (lit.⁴³ 195 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 2.7, 1H), 8.20 (dd, *J* = 2.7, 8.8, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.7, 2H).

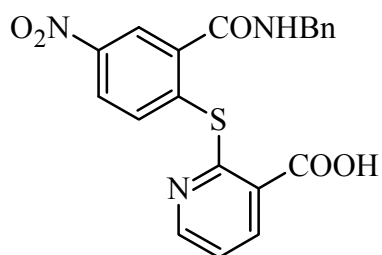
Obecný postup přípravy heterocyklických derivátů 4

K roztoku příslušného heterocyklického thiolu (10.7 mmol) a NaOH (11.77 mmol) v DMF (60 ml) ochlazeném na 0 °C za argonové atmosféry byl přidán *N*-benzyl-2-chloro-5-nitrobenzamid **3** (11.77 mmol). Po 1 h byla reakce ukončena nalitím na směs ledu a zředěné HCl (5%) a míchána, dokud se led nerozpustil. Produkt byl odfiltrován na fritě, promyt HCl (5%) a poté vodou do neutrálního pH filtrátu. Po sušení za vakua byl získán produkt ve formě prášku.



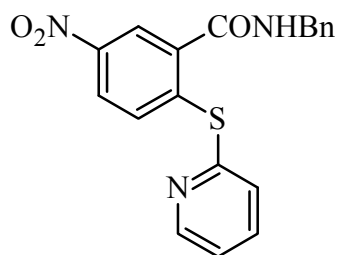
N-Benzyl-2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfanyl]-5-nitrobenzamid (4a)

Z 1.59 g 2-merkapto-4,6-dimethylpyrimidinu a 3.00 g amidu **3** bylo získáno 3.87 g (95 %) nažloutlého prášku. B.t. 166 – 168 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (t, J = 5.9, 1H), 8.32 (d, J = 2.5, 1H), 8.28 (dd, J = 2.6, 8.7, 1H), 8.00 (d, J = 8.7, 1H), 7.30 (d, J = 4.1, 4H), 7.26 (dd, J = 3.6, 4.9, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.9, 2H), 2.31 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.76, 167.60, 165.48, 146.17, 139.82, 138.69, 138.25, 135.77, 128.27, 127.35, 126.88, 123.88, 122.51, 117.65, 42.72, 23.22. IR (ATR) 3198, 3040, 2930, 2847, 1655, 1583, 1518, 1432, 1342, 1312, 1262, 1254, 1057, 749, 740, 699, 607 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 417.0998, nalezeno 417.0991.



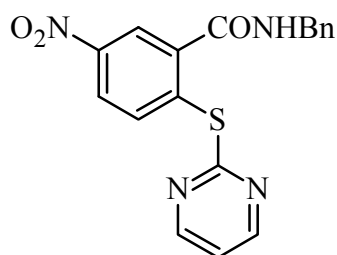
2-[[2-(Benzylkarbamoyl)-4-nitrofenyl]sulfanyl]pyridin-3-karboxylová kyselina (4b)

Z 2.35 g 2-merkaptonikotinové kyseliny a 4.00 g amidu **3** bylo získáno 5.40 g (96 %) nažloutlého prášku. B.t. 178 – 180 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.76 (s, 1H), 9.01 (t, J = 6.0, 1H), 8.38 (dd, J = 1.8, 4.7, 1H), 8.26 (dt, J = 4.5, 8.6, 3H), 7.79 (dd, J = 1.5, 7.5, 1H), 7.28 (dd, J = 4.7, 7.8, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 5H), 4.37 (d, J = 6.0, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.30, 165.80, 158.97, 152.04, 146.73, 142.29, 139.11, 138.71, 138.51, 137.82, 128.14, 127.04, 126.69, 124.07, 123.71, 122.41, 120.57, 42.55. IR (ATR) 3749, 3709, 3697, 3351, 3086, 3067, 3029, 2870, 1650, 1529, 1422, 1389, 1350, 1274, 1241, 1145, 1067, 755, 698 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 432.0630, nalezeno 432.0625.



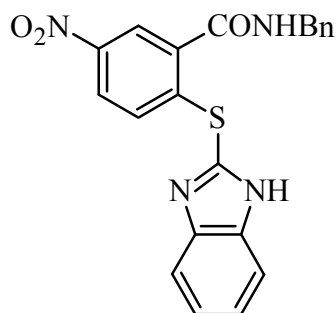
***N*-Benzyl-5-nitro-2-(pyridin-2-ylsulfanyl)benzamid (4c)**

Z 1.30 g 2-merkaptopyridinu a 3.12 g amidu **3** bylo získáno 3.90 g (92 %) narůžovělého prášku. B.t. 137 – 138 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 2.5$, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.21 (d, $J = 3.5$, 5H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 5.5$, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.33, 157.06, 150.39, 147.99, 142.39, 137.92, 137.78, 137.38, 136.59, 128.85, 128.26, 127.78, 125.22, 124.82, 124.28, 122.26, 44.69. IR(ATR) 3327, 3083, 3066, 6035, 2958, 2937, 1638, 1597, 1534, 1512, 1455, 1336, 1050, 988, 890, 738, 696, 612 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 388.0732, nalezeno 388.0726.



***N*-Benzyl-5-nitro-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)benzamid (4d)**

Z 1.27 g 2-merkaptopyrimidinu a 3.00 g amidu **3** bylo získáno 3.56 g (94 %) žlutého prášku. B.t. 160 – 162 °C. cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 (t, $J = 5.9$, 1H), 8.63 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.31 (dt, $J = 2.4, 8.5$, 2H), 8.02 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.31 (dd, $J = 4.6, 9.4$, 5H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 5.9$, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.36, 165.44, 158.22, 146.60, 140.69, 138.68, 137.06, 136.67, 128.26, 127.25, 126.85, 124.08, 122.53, 118.79, 42.68. IR (ATR) 3290, 6061, 3033, 1634, 1533, 1514, 1454, 1375, 1343, 1183, 1059, 903, 738, 695, 629. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 389.0685, nalezeno 389.0679.



2-(1*H*-Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-*N*-benzyl-5-nitrobenzamid (4e)

Z 1.48 g 2-merkapt-1*H*-benzimidazolu a 2.60 g amidu **3** bylo získáno 3.13 g (86 %) žlutého prášku B.t. 177 – 178 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 9.56 (t, J = 5.9, 1H), 8.52 (d, J = 2.5, 1H), 8.19 (dd, J = 2.6, 8.9, 1H), 7.60 (dd, J = 3.3, 5.8, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 4H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.9, 1H), 4.54 (d, J = 5.9, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.08, 145.09, 144.77, 143.70, 138.77, 133.21, 131.29, 128.92, 128.38, 127.44, 127.33, 127.00, 125.41, 123.64, 122.84, 42.90. IR (ATR) 3163, 3029, 2873, 2798, 1633, 1600, 1570, 1518, 1455, 1407, 1339, 1276, 1231, 1165, 1144, 1050, 978, 737, 700 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₁H₁₇N₄O₃S (M+H)⁺ 405.1021, nalezeno 405.1016.

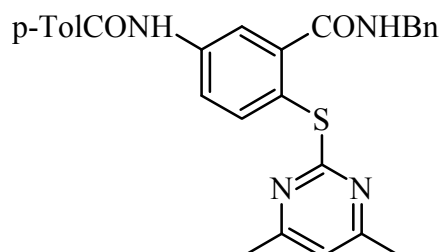
Obecný postup redukce amidů **4** pomocí průtokového reaktoru (Metoda A)

Příslušný amid **4** (500 mg) byl rozpuštěn v ethanolu (300-400 ml) a poté byl do tohoto roztoku přidán hydrazin hydrát (2.5 ml). Pro reakci byly použity dvě patrony s granulovaným aktivním uhlím (20-60 mesh, 2krát 0.25 g) v sériovém uspořádání a vyhřívané na 70 °C. Průtok byl nastaven na 0.5 ml/min a doba experimentu se odvíjela v závislosti na objemu výchozího roztoku. Tlak naměřený v přístroji během experimentu byl po celou dobu do 10 atm. Po spotřebování výchozího roztoku byla aparatura promyta ethanolom (100 ml). Ze získaného roztoku bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce a odparek byl poté kodedilován s ethanolom (4krát 100 ml) pro zbavení přebytečného hydrazinu.

Obecný postup redukce amidů **4** hydrazinem vsádkovou metodou (Metoda B)

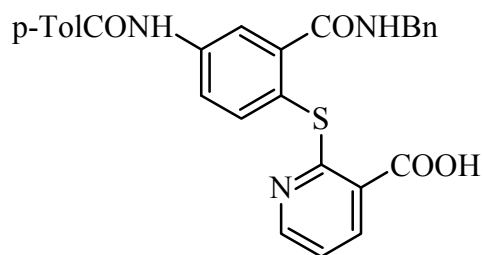
Příslušný amid **4** (500 mg) byl suspendován v ethanolu (20 ml) a suspenze byla za argonové atmosféry pod zpětným chladičem zahřata na 70 °C. Po zahřátí bylo přidáno práškové aktivní uhlí (0.25 g) a po 10 min zahřívání byl přidán hydrazin hydrát (2.5 ml). Po 14 h byla reakční

směs za horka přefiltrována přes křemelinu, rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce a odparek byl poté kódestilován s ethanolem (4krát 100 ml) pro zbavení přebytečného hydrazinu.



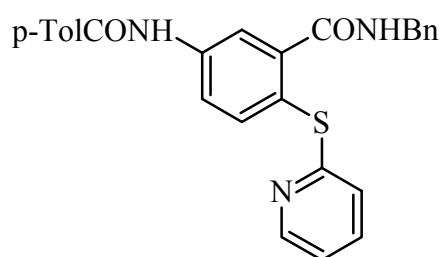
***N*-Benzyl-2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfanyl]-5-[(p-tolylkarbonyl)amino]benzamid (6a)**

Z 0.50 g amidu **4a** (1.27 mmol) byl po redukci metodou A získán odpovídající surový amin **5**, který byl rozpuštěn v pyridinu (20 ml) a za argonové atmosféry ochlazen na 0 °C. Po ochlazení byl po kapkách přidán p-toluoylchlorid (0.18 ml, 1.39 mmol). Reakce byla míchána 1 h za pozvolného ohřívání na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs nalita na směs ledu a zředěné HCl (5%) a míchána, dokud se led nerozpustil. Produkt byl odfiltrován na fritě, promyt HCl (5%) a poté vodou do neutrálního pH filtrátu. Po sušení za vakua bylo získáno 0.52 g (86 %) produktu ve formě béžového prášku. B.t. 187 – 188 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.9, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.3, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 8.6, 1H), 7.90 (d, J = 8.2, 2H), 7.62 (d, J = 8.5, 1H), 7.38 (dd, J = 6.8, 14.1, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.9, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 207.76, 205.13, 204.80, 203.32, 180.15, 179.62, 177.75, 176.59, 174.99, 169.33, 166.66, 165.83, 165.44, 164.89, 164.38, 158.62, 158.17, 157.08, 154.21, 80.29, 60.96, 58.71. IR (ATR) 3319, 3257, 3088, 3063, 3037, 2919, 1653, 1585, 1523, 1472, 1436, 1310, 1256, 1239, 1111, 888, 742, 700 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C₂₈H₂₆N₄NaO₂S (M+Na)⁺ 505.1674, nalezeno 505.1669.



**2-([2-(Benzylkarbamoyl)-4-[(p-tolylkarbonyl)amino]fenyl]sulfanyl)pyridin-3—
karboxylová kyselina (6b)**

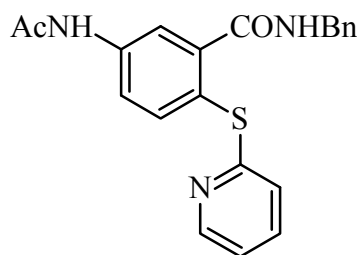
Z 0.50 g amidu **4b** (1.37 mmol) byl po redukci metodou B získán odpovídající surový amin **5**, který byl rozpuštěn v pyridinu (20 ml) a za argonové atmosféry ochlazen na 0 °C. Po ochlazení byl po kapkách přidán p-toluoylchlorid (0.20 ml, 1.51 mmol). Reakce byla míchána 1 h za pozvolného ohřívání na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs nalita na směs ledu a zředěné HCl (5%) a míchána, dokud se led nerozpustil. Produkt byl odfiltrován na fritě, promyt HCl (5%) a poté vodou do neutrálního pH filtrátu. Po sušení za vakua bylo získáno 0.52 g (83 %) produktu ve formě bílého prášku. B.t. 237 – 239 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.7, 1H), 8.34 (d, *J* = 3.2, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.3, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8, 2H), 7.17 (d, *J* = 12.0, 6H), 4.32 (d, *J* = 5.8, 2H), 2.39 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.77, 166.36, 165.66, 161.51, 152.01, 143.67, 141.95, 140.07, 139.02, 138.11, 131.71, 129.00, 128.05, 127.78, 126.86, 126.52, 123.01, 121.66, 121.00, 119.50, 119.37, 42.41, 21.05. IR (ATR) 3402, 3321, 1694, 1667, 1600, 1564, 1519, 1504, 1390, 1318, 1268, 1238, 1067, 842, 814, 753, 701, 641 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₂₈H₂₄N₃O₄S (M+H)⁺ 498.1487, nalezeno 498.1485.



***N*-Benzyl-5-[(p-tolylkarbonyl)amino]-2-(pyridin-2-ylsulfanyl)benzamid (6c)**

Z 0.50 g amidu **4c** (1.22 mmol) byl po redukci metodou B získán odpovídající surový amin **5**, který byl rozpuštěn v pyridinu (20 ml) a za argonové atmosféry ochlazen na 0 °C. Po ochlazení byl po kapkách přidán p-toluoyl chlorid (0.18 ml, 1.34 mmol). Reakce byla míchána 1 h za pozvolného ohřívání na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs nalita na

směs ledu a zředěné HCl (5%) a míchána dokud se led nerozpustil. Produkt byl odfiltrován na fritě, promyt HCl (5%) a poté vodou do neutrálního pH filtrátu. Po sušení za vakua bylo získáno 0.56 g (92 %) produktu ve formě bílého prášku. B.t. 171 – 173 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.9, 1H), 8.37 (d, J = 3.9, 1H), 8.03 (d, J = 2.1, 1H), 7.99 (dd, J = 2.2, 8.5, 1H), 7.90 (d, J = 8.1, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0, 2H), 7.26 (d, J = 4.1, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 5.1, 6.9, 1H), 6.93 (d, J = 8.1, 1H), 4.40 (d, J = 5.9, 2H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.49, 165.66, 160.59, 149.17, 143.33, 141.96, 140.34, 139.07, 137.14, 131.57, 128.95, 128.12, 127.74, 127.42, 127.02, 126.63, 121.43, 121.29, 120.96, 120.20, 119.32, 42.38, 21.00. IR(ATR) 3305, 3246, 3086, 3031, 1671, 1627, 1598, 1576, 1526, 1471, 1449, 1413, 1305, 1256, 1117, 892, 831, 748, 700, 621 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 454.1581, nalezeno 454.1586.



5-(Acetylamino)-*N*-benzyl-2-(pyridin-2-ylsulfanyl)benzamid (6d)

Po redukcí amidu **4d** metodou B bylo 0.50 g získaného surového aminu **5** (1.49 mmol) rozpuštěno v acetanhydridu (20 ml). Reakční směs byla zahřáta za argonové atmosféry na 60 °C. Po 1 h byl do reakční směsi přidán hexan (10 ml) a reakční směs byla ponechána 12 h krystalizovat při -2 °C. Vzniklé krystaly byly odfiltrovány na fritě a promyty hexanem (10 ml). Po sušení za vakua bylo získáno 0.45 g (80 %) produktu ve formě bílých krystalů. B.t. 188 – 190 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.0, 1H), 8.35 (ddd, J = 0.9, 1.9, 4.8, 1H), 7.78 (d, J = 2.3, 1H), 7.72 (dd, J = 2.4, 8.5, 1H), 7.60 (ddd, J = 1.9, 7.5, 8.1, 1H), 7.53 (d, J = 8.5, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 5H), 7.11 (ddd, J = 1.0, 4.8, 7.4, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 4.38 (d, J = 6.0, 2H), 2.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.73, 167.42, 160.63, 149.10, 143.49, 140.30, 139.02, 137.32, 137.06, 128.07, 126.96, 126.58, 121.14, 120.21, 120.10, 118.08, 109.45, 42.32, 24.01. IR (ATR) 3307, 3280, 3246, 3205, 3175, 3089, 3046, 1694, 1627, 1575, 1556, 1524, 1452, 1405, 1318, 1288, 1243, 1122, 828, 767, 750, 698 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 400.1878, nalezeno 400.1091.

5.3 Cross-couplingové reakce

Obecný postup optimalizačních experimentů

Do Schlenkovy zkumavky byly naváženy heterocyklický derivát **4** nebo **6** (244.2 μmol), boronová kyselina (537.0 μmol), Pd katalyzátor (2.4 μmol) a Cu kokatalyzátor (7.3 μmol pro katalytické, 244.2 μmol pro stechiometrické experimenty). Poté bylo přidáno rozpouštědlo (2 ml) a reakční směs byla při 50 °C míchána 14 h. V případě experimentů za anaerobních podmínek byla zkumavka před přidáním suchého DMF a ihned po jeho přidání vždy třikrát střídavě evakuována a zaargonována. Konverze byla sledována pomocí UPLC-UV/MS s naftalenem nebo difenylmethanem jako interním standardem, reakce byly současně monitorovány pomocí GC-MS. Produkty nebyly izolovány.

Kontrolní Suzukiho reakce

Do Schlenkovy zkumavky byly naváženy 2-chlor-4,6-dimethylpyrimidin (142 mg, 1.00 mmol), p-tolylboronová kyselina (177 mg, 1.30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol) a fosforečnan draselný (552 mg, 2.60 mmol). Poté byla zkumavka třikrát střídavě evakuována a zaargonována a po přidání rozpouštědla byla tato procedura provedena opět třikrát. Reakční směs byla při 50 °C míchána 14 h. Produkt nebyl izolován.

6 Seznam použité literatury

- [1] de Meijere, A.; Diederich, F., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd, *Completely Revised and Enlarged Edition*. Wiley-VCH: Weinheim, 2004
- [2] Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594-4595
- [3] Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11905
- [4] Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245-2267
- [5] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489
- [6] Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710
- [7] Banno, T.; Hayakawa, Y.; Umeno, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 288-291
- [8] Pretze, M.; Große-Gehling, P.; Mamat, C. *Molecules* **2011**, *16*, 1129-1165
- [9] Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348
- [10] Xile Hu *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867-1886
- [11] Gwilherm Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131
- [12] Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819-869
- [13] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322
- [14] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376
- [15] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470
- [16] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121
- [17] King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684
- [18] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638
- [19] Miyaura, N.; Kinji, Y.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437-3440
- [20] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483
- [21] Fu, G. C.; Saito, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694-6695
- [22] Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888-892
- [23] Oae, S.; Okuyama, T. *Organic Sulfur Chemistry: Biochemical Aspects*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1992
- [24] Oae, S.; Okuyama, T. *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1992
- [25] Henkel, G.; Krebs, B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 801-824
- [26] Migita, T.; Tomiya, S.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389
- [27] Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520

- [28] Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 875-878
- [29] Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2149-2152
- [30] Taniguchi, N.; Onami, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 915
- [31] Martínek, M.; Korf, M.; Šrogl, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4387-4389
- [32] Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F.; Ronzini, L. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1982**, 647-649
- [33] Okamura, H.; Miura, M.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 43.
- [34] Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189-3192
- [35] Liebeskind, L. S.; Šrogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261
- [36] Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276-2286
- [37] Villalobos, J. M.; Šrogl, J.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735
- [38] Henke, A.; Šrogl, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4282-4284
- [39] Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. Wiley-VCH: Hoboken, 2010
- [39] Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. Wiley-VCH: Hoboken, 2010
- [40] Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. Wiley-VCH: Chichester, 2011
- [41] Savarin, C.; Šrogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91-93
- [42] Cohen, J.B.; Armes, H.P. *J. Chem. Soc, Trans.* **1906**, *89*, 454.
- [43] Ponci, R.; Baruffini, A.; Croci, M.; Gialdi, F. *Farmaco, Edizione Scientifica*, **1963**, *18*, 732-749

7 Seznam symbolů a zkratek

Ac	acetyl
ATR	zeslabený úplný odraz
Bn	benzyl
CuMeSal	3-methylsalicylát měďný
CuTC	thiofen-2-karboxylát měďný
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI	ionizace elektrosprejem
FT-IR	infračervená spektrometrie s Fourierovou transformací
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
HetAr	heteroaryl
HR-MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
LG	odstupující skupina
LTQ	lineární kvadrupólová past
NMR	nukleární magnetická rezonance
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
p-Tol	p-tolyl
UPLC-UV/MS	ultra účinná kapalinová chromatografie se spektrofotometrickou a hmotnostně-spektrometrickou detekcí